Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geheimer Medizinalrat Professor Dr. E. KEHRER

Hormontherapie in der Gynäkologie

unter besonderer Berücksichtigung einiger Fälle an der Marburger Universitäts-Frauenklinik

*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerhard Koch
aus Marburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1935
Buchdruckerei Fritz & Rappert, Ochsenfurt am Main.

Referent: Professor Dr. J. O. Neumann

Angenommen von der Medizinischen Fakultät in Marburg am 25. Januar 1935.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit!

Hormontherapie ist die Verabreichung der spezifisch wirksamen Produkte der endokrinen Drüsen zu Heilzwecken. Sie ist indiziert, wenn Anzeichen darauf hinweisen, daß die in Frage kommenden Wirkstoffe garnicht, in unzureichender oder in übermäßiger Weise zur Wirkung kommen.

Das Ziel der Hormontherapie ist

1. der Ersatz der fehlenden oder in unzureichender Menge gebildeten Hormone,
2. die Hemmung des Hormons bezw. der im Übermaße gebildeten Hormone und
3. der Versuch eines Reizes auf die natürlichen Produktionsstätten der Hormone.

Bevor ich auf die therapeutische Anwendung der Sexualhormone näher eingehe, ist es notwendig, die physiologischen Vorgänge des weiblichen Genitalzyklus zu besprechen.

Die Geschlechtsreife der Frau, also die Zeit, in der in der weiblichen Keimdrüse die periodische Eireifung stattfindet, wird äußerlich dokumentiert durch das Auftreten der Menstruationsblutung.

Histologisch lassen sich bei Ablauf des Zyklus in den Eierstöcken und am Endometrium des Uterus verschiedene Phasen unterscheiden, die seit den Forschungen von HITSCHMANN-ADLER, ROBERT MEYER, ROBERT SCHÖRDER, Allgemeingut der Gynäkologie geworden sind.

1. Die Proliferationsphase (1. bis 14. Tag des Cyklus): Im Eierstock reift ein Follikel heran bis zur Sprungfertigkeit. Gleichzeitig deckt sich im Uterus die bei der Periodenblutung entstandene Wunde, die regenerierende Schleimhaut baut eine mächtig proliferierende neue funktionierende Schicht auf.

2. Die Sekretionsphase (14. bis 28. Tag des Cyklus).

Mit dem Follikelsprung wandelt sich die zurückgebliebene Wand des Follikels zur sogenannten Granulosadrüse bezw. zum Corpus luteum um. Das Wachstum weiterer Follikel bleibt aus. Gleichzeitig beobachtet man in der funktionierenden Schicht des Endometriums eine Hypertrophie sämtlicher Zellelemente mit Ansammlung bezw. Speicherung von Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten. Die Drüsenschläuche sind stark geschlängelt und beginnen zu sezernieren. Aus der proliferierenden Schleimhaut ist eine prämenstruelle bezw. prägravide Schleimhaut geworden, die fähig ist, einem befruchteten Ei als Eibett zu dienen.

Kommt es nicht zur Befruchtung, so schließt sich an diese zweite Phase die Nekrose der im Sekretionszustand befindlichen Functionalis an, sie zerfällt und wird vom Uterus ausgestoßen. Dabei kommt es zu Blutungen, aus den jetzt offen liegenden Gefäßen der Basalschicht des Endometriums. Diese Blutung stellt das Ende eines abgelaufenen Genitalzyklus dar.

Robert Schröder, Robert Meyer und deren Schüler haben unter Berücksichtigung des Menstruationstermins an exstirpierten Genitalorganen durch dauerndes Vergleichen des Ovariums mit der Uterusschleimhaut festgestellt, daß die beiden Phasen innerhalb des Genitalzyklus in strenger Abhängigkeit stehen vom Ovar, und daß die Regelung des Menstruationsablaufs durch Hormone des Eierstocks erfolgt. So entsteht die Proliferationsphase des Endometriums nur, wenn gleichzeitig im Eierstock ein reifender Follikel vorhanden ist. Zur daran anschließenden Sekretionsphase kann es nur kommen, wenn gleichzeitig im Ovar ein Corpus luteum vorhanden ist. Kommt es nicht zur Befruchtung des Eies, verfällt der Gelbkörper schnell dem Untergang. Es fehlt somit sein spezifisches Produkt, das Corpus luteum-Hormon, womit wiederum die Sekretionsphase der Uterusschleimhaut ihr Ende erreicht (Clauberg).

Aschheim und Zondek bewiesen als erste, daß das Funktionieren des Ovars in voller Abhängigkeit steht vom Hypophysenvorderlappen und daß diese Steuerung wiederum hormonell erfolgt.

Wenn wir auch noch nicht alle Einzelheiten über das Zusammenwirken der betreffenden biologischen Faktoren kennen, so werden wir uns doch stets bei Störungen im Ablauf des Genitalzyklus die Frage vorzulegen haben, welches dieser Organe ist primär erkrankt, und welches Hormon hat Aussicht als Heilmittel in Frage zu kommen. Über die Art der betreffenden Hormone wissen wir zur Zeit folgendes:

Die Hormone des Ovariums.

I. Das Follikelhormon bezw. Oestrushormon.

Amerikanische und deutsche Forscher (Stockard, Papanicolaou, Long und Evans, Allen, Doisy, Aschheim, Zondek und andere) haben überzeugend zeigen können, daß die Brunst durch ein Hormon hervorgerufen wird, welches im Ovarium bezw. in den wachsenden und reifenden Follikeln gebildet wird, es ist das Hormon der Proliferationsphase.

Die Angriffspunkte des Follikelhormons sind:

1. die gesamte Genitalschleimhaut (die der Tube, des Uterus, der Vagina; an allen diesen histologisch nachweisbar). Geeignetes Versuchsobjekt ist die Scheide der infantilen oder kastrierten Nager, wo es zur Ausbildung des „Schollenstadiums" kommt. Im Uterus bildet sich unter dem Einfluß des Oestrushormons das Endometrium im Sinne der Proliferationsphase. Nie bewirkt jedoch das Follikelhormon hier die zweite Phase des zyklischen Ablaufs, die Sekretionsphase. Führt man nämlich

Follikelhormon im Überschuß dauernd zu, so wird die zweite Phase unterdrückt, die Schleimhaut verharrt in der Proliferation, es entstehen Bilder, die man durchaus der zystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums gleichsetzen muß (TIETZE, BÜNGER und andere);

2. die Uterusmuskulatur, die zum Wachsen gebracht wird bis zur vollen Funktionstüchtigkeit (CLAUBERG). Follikulin ist also typisches Wachstums- und Proliferationshormon. Besonders anschaulich ist diese Wirkung an zu kleinen (infantilen) oder durch Kastration geschrumpften Uteri, wo es zu deutlichem Wachstum kommt, dem bei Absetzen der Hormonzufuhr eine erneute Schrumpfung folgt (KAUFMANN);
3. die Milchdrüsen, die zum Wachstum bis zur völligen Funktionsreife gebracht werden (LAQUEUR, H. O. NEUMANN und andere).

Dieses Oestrushormon kommt außer im Ovarium auch noch in anderen Organen der geschlechtsreifen Frau vor, im besonderen Maße während der Gravidität, hier vor allem in der Placenta und erscheint über den Blutweg im Stuhl und Urin.

Durch Untersuchungen von ASCHHEIM und ZONDEK, BUTENANDT und anderen wissen wir, daß das Follikelhormon auch in Pflanzen vorkommt, wie auch in tierischen Organen und Mineralien (Rohölen). Es wird heute von der pharmazeutischen Industrie vorwiegend aus dem Harn schwangerer Frauen und schwangerer Stuten zu Heilzwecken hergestellt.

Chemisch gelang die Darstellung des Oestrushormons zuerst BUTENANDT und zwar als Kristallisat ($C_{18}H_{22}O_2$), später auch anderen Forschern (LAQUEUR, MARRIAN usw.) in Form von Kristallisaten, die als Hydrate des von BUTENANDT gefundenen Kristallisats zu betrachten sind.

Die Dosierung erfolgt nach Mäuseeinheiten (M.-E.).

1 M.-E. ist die geringste Menge Oestrushormon, die nach sechs Injektionen innerhalb 48 Stunden bei der kastrierten, weiblichen, weißen Maus von 18—20 Gramm Lebendgewicht nach 80 Stunden reines Schollenstadium im Vaginalabstrich erzielt.

II. Das Corpus-luteum-Hormon.

GUSTAV BORN stellte als erster die Hypothese auf, daß das Corpus luteum verum graviditatis nach seinem Bau und Entwicklungsgang eine Drüse mit innerer Sekretion sei. Diese These hat als BORNS geistiger Erbe L. FRÄNKEL beweisen können, indem er durch Exstirpation das Corpora lutea aus den Eierstöcken schwangerer Tiere zwangsläufig nachfolgenden Abort erzeugen konnte. Später arbeiteten CORNER und ALLEN in dieser Richtung. Sie erzielten bei in der Frühgravidität kastrierten Tieren durch Zuführung von Extrakten aus Schweine-Corpora-lutea die Implantation des befruchteten Eies und konnten durch weitere Zufuhr des Hormons die Schwangerschaft bei den so behandelten Tieren erhalten. Bestätigt wurden diese Versuche in Deutschland durch CLAUBERG. Es exstirpierte bei reifen, aber nicht befruchteten Kaninchen die Ovarien während der Follikelphase. Durch Zufuhr von Corpus-luteum-Extract erreichte er im An-

schluß an die bestehende Prolifertionsphase (bewirkt durch die kurz vor der Kastration noch vorhandenen Ovarien) die Umwandlung der proliferierten Schleimhaut in das Stadium der Sekretion.

Damit war der eindeutige Beweis von der Existenz des Corpus-luteum-Hormon erbracht.

Der Angriffspunkt des Luteohormons ist der gesamte Genitalschlauch:

1. Die Vagina. Die durch die Wirkung des Oestrushormons im Schollenstadium befindliche Scheidenschleimhaut wandelt sich unter der Corpus-luteum-Hormonwirkung um in schleimabgebende Zellen (CLAUBERG).
2. Die Tube. Unter der Luteohormonwirkung wird an der Tubenschleimhaut eine Veränderung hervorgerufen, die ganz auf die Ernährung des durchwandernden Eies gerichtet ist. (Umhüllung mit einem Eiweißmantel, wie WESTMANN-Stockholm zeigen konnte.)
3. Die Uterusmuskulatur. Es kommt hier lediglich zu einer Vergrößerung der einzelnen Zellenelemente, ihre Zahl wird nicht vermehrt (Hypertrophie).
4. Die Uterusschleimhaut. Die unter der Oestrushormonwirkung im Stadium der Proliferation befindlichen Functionalis des Endometriums tritt in die Phase der Sekretion (HITSCHMANN, ADLER, ROBERT MEYER, ROBERT SCHRÖDER und andere).

Nach den heutigen Untersuchungsergebnissen kommt das Corpus-luteum-Hormon lediglich in den Corpora lutea vor (CLLAUBERG). Seine Darstellung ist äußerst schwierig, da hierzu eine sehr große Menge Corpora lutea nötig sind, die dazu noch völlig frisch sein müssen.

Chemisch ist die Reindarstellung noch nicht gelungen. Ein Haupthinderungsgrund ist wiederum die große chemische Labilität des Hormons (CAUBERG). W. M. ALLEN fand eine hochgradige Alkalienempfindlichkeit (im Gegensatz zum Follikelhormon). ENGELHARDT zeigte seine leichte Zerstörbarkeit durch die Pankreasfermente (deshalb bei oraler Gabe unwirksam).

Die pharmazeutische Industrie benutzt zur Gewinnung des Luteohormons heute die blühenden Gelbkörper geschlechtsreifer Schweine. Das Schweineovar ist sehr vielfollikelig, enthält also in der zweiten Cyklushälfte viele Gelbkörper.

Als Testtier haben sich Maus und Ratte als ungeeignet erwiesen (CLAUBERG, W. M. ALLEN).

Nach CLAUBERG gilt als bestes Testtier heute das Kaninchen und zwar das infantile weibliche Tier von ca. 600 Gramm Gewicht.

1 K.-E. ist die kleinste Menge von Corpus-luteum-Hormon, die die vollständige drüsige Umwandlung der vorher zur Proliferation gebrachten Kaninchenuterusschleimhaut erzielt (CLAUBERG).

Die Hormone des Hypophysenvorderlappens.

LONG und EVANS haben als erste eine Beeinflussung der Eierstöcke durch Zufuhr von Hypophysenvorderlappen einwandfrei bewiesen. Sie

zeigten, daß tägliche intraperitoneale Injektionen von Vorderlappenextrakten bei Ratten zur völligen Unterdrückung des Oestrus und zur Umwandlung der Follikel in Corpora-lutea atretica führten. ASCHHEIM und ZONDEK erzielten 1925 zuerst in Deutschland durch Implantation kleiner Stücke von Hypophysenvorderlappen der Kuh bei drei bis vier Wochen alten sech bis acht Gramm schweren infantilen weiblichen Mäusen ein einwandfreies Brünstigwerden nach ca. 100 Stunden mit allen entsprechenden Veränderungen an den Genitalien. Im Ausland kam 1926 SMITH unabhängig von diesen beiden Forschern zum gleichen Resultat, indem er durch Einpflanzung von Hypophysenvorderlappen bei infantilen Ratten das Eintreten der Brunst hervorrufen konnte. Umgekehrt fanden ASCHNER und CUSHING wie auch SMITH, daß durch Entfernung des Hypophysenvorderlappens am geschlechtsreifen Tier die Tätigkeit der Ovarien aufhört. Später wurden diese Versuche vielfach nachgeprüft mit dem gleichen Ergebnis (BIEDL, EVANS, STEINACH und andere).

Die Reaktionen, die durch diese Hypophysenvorderlappenwirkungen im Ovar ausgelöst werden, lassen sich in drei Stadien ausdrücken.

1. Reaktion I: Das Ovarium zeigt herangewachsene große Follikel mit ausgedehnter Höhle und Cumulus oophorus.
2. Reaktion II: Das Ovarium zeigt „Blutpunkte", d. h. mit Blut gefüllte Follikel.
3. Reaktion III: Bildung der Corpora lutea atretica, d. h. gelbe Körper, die das Ei noch einschließen.

Anfangs wurde angenommen, daß es sich um ein einziges Hormon des Hypophysenvorderlappens handele. BIEDL glaubte, daß kleine Mengen eines H.V.L.-Inkretes Follikelreifung, doppelte und weiter gesteigerte Mengen die Luteinisierung der Follikel hervorrufe, zu welcher Ansicht sich auch zunächst ASCHHEIM und ZONDEK bekannten. Später kamen diese beiden Forscher zu der Überzeugung, daß es sich um zwei verschiedene Hormone des H.V.L. handeln müsse. Denn bei der Ausarbeitung ihrer Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn fanden sie, daß eine Reihe von Harnen, die von nicht schwangeren Frauen stammten, bei Injektion in geringerer Menge nur die Follikelreife im Ovar des Erfolgstiers auslöste. Die Steigerung der Dosis brachte aber nur noch reichlichere Bildung von großen Follikeln, nicht aber den Follikelsprung und die Bildung von Corpora lutea. Damit war für ASCHHEIM und ZONDEK die Ansicht, daß es nur ein Sexualhormon des H.V.L. gäbe, unhaltbar. Sie bezeichneten die beiden Hormone mit H.V.L.-Hormon A und H.V.L.-Hormon B. Diese Versuche wurden in gleicher oder ähnlicher Weise von einer Reihe von Autoren nachgeprüft mit dem gleichen Resultat (WIESNER, CREW, HISAW, FEVOLD, LEONARD und andere). Von den Gegnern der Anschauung, daß es zwei Hormone sind, die die gonadotrope Eigenschaft haben, sind zu nennen LAQUER, COURRIER, KEHL, ARON, SCHULTZE-RHONHOF und andere, nach deren Ansicht die verschiedenartige Wirkung des gonadotropen Wirkstoffs allein eine Funktion der Menge ist, derart, daß große

Inkretmengen zur Luteinisierung, kleinere dagegen nur zur Follikelreifung führen.

1. Das Hypophysenvorderlappenhormon A ist das gonadotrope Hormon, das im Ovar die Follikel zur Reife bringt, genannt Follikelreifungshormon. Damit kommt es zur Follikulinbildung im Follikelapparat, wodurch wiederum am Endometrium das Proliferationsstadium hervorgerufen wird. Außerdem muß es nach grundlegenden Versuchen von EVANS als allgemeines Wachstumshormon angesehen werden.

   1 R.E. des Hypophysenvorderlappenhormons A ist die kleinste Menge dieses Hormons, die, auf sechs Portionen verteilt (ZONDEK), im Verlauf von 36 Stunden injiziert, 100 Stunden nach Beginn der Injektionen bei der infantilen weiblichen Ratte Follikelreifung und sekundär über das Ovar Brunstreaktion auslöst (Schollenstadium der Scheide).

2. Das Hypophysenvorderlappenhormon B, genannt Luteinisierungshormon, ist das gonadotrope Sexualhormon, das im Ovar den Follikelaufbruch (ASCHHEIM) und seine Umwandlung in den gelben Körper bewirkt. Dadurch wird im Corpus luteum die Luteohormonwirkung ausgelöst, wodurch wiederum die Uterusschleimhaut zur Funktion-Sekretion (prägravide Phase) gebracht wird.

   Eine Einheit Luteinisierungshormon ist diejenige kleinste Hormonmenge, die, auf sechs Portionen verteilt, im Verlauf von 36 Stunden injiziert, 100 Stunden nach Beginn der Injektion im Ovarium der infantilen Maus einen Follikel in einen Luteinkörper umwandelt (ZONDEK).

   Angriffspunkte sind also die Ovarien, deshalb ist das gonadotrope H.V.L.-Hormon A = Follikelreifungshormon, ebenso wie das H.V.L.-Hormon B = Luteinisierungshormon unwirksam beim kastrierten Tier.

   Eine Einheit von Hyphophysenvorderlappeninkret (Faktor A und B enthaltend) ist die Menge, die auf sechs Portionen verteilt, im Verlauf von 36 Stunden injiziert, 100 Stunden nach Beginn der Injektionen folgende Reaktionen auslöst:

   1. An den Ovarien: Vergrößerte Follikel, Blutpunkte, und Corpora lutea.
   2. Am Uterus: Uterusschläuche glasig aufgetrieben, hyperämisch zum Teil mit Sekret gefüllt.
   3. An der Scheidenschleimhaut: Schollenstadium.

Über die Chemie der Hypophysenvorderlappenhormone ist nichts sicheres bekannt.

Da es bisher noch nicht einwandfrei gelungen ist, diese beiden Hormone zu trennen, enthalten alle von der pharmazeutischen Industrie hergestellten Präparate die beiden wirksamen Faktoren A und B. Gewonnen werden sie aus Schwangerenharn. Doch gibt es Präparate, die vorwiegend den B-Faktor enthalten. H.V.L.-Hormon A und B werden zusammen

durch Alkohol ausgefällt. Danach erfolgt nach vorhergehender Aetherextraktion des im Schwangerenharn enthaltenen Follikelhormons die Trennung, indem man bei saurer Extraktion vorwiegend Follikelreifungshormon erhält, während man durch Alkalisierung einen Extrakt gewinnt mit den vorwiegenden Eigenschaften des Luteinisierungshormons (HISARD-LEONARD).

Über die Art der Einwirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf die Ovarien wie überhaupt über das Korrelationsverhältnis der Hormone des Ovars und des Hypophysenvorderlappens bestehen heute im wesentlichen folgende Hauptrichtungen.

ZONDEK glaubt, daß während des gesamten Genitalzyklus das H.V.L.-Hormon A produziert wird und im Blute kreist, H.V.L.-Hormon B jedoch nur nach dem Follikelsprung. Damit regelt den Rhythmus der weiblichen Geschlechtsfunktion allein der Hypophysenvorderlappen, das rechtzeitige Einsetzen des Luteinisierungshormons bedingt nach der Follikelbildung die Luteinisierung, d. h. nach der Proliferation die Sekretion der Functionalis des Endometriums und schafft damit die optimalen Bedingungen für die Nidation des befruchteten Eies.

Nach MAHNERT und SIEGMUND wird die dauernde Einwirkung des Hypophysenvorderlappens im Sinne der Follikelreifung vom Ovarium aus gehemmt, und zwar durch die Ausschüttung von Corpus-luteum-Hormon, wodurch ein weiteres Follikelwachstum verhindert werde. Der Rhythmus der Sexualfunktion wird also nach Ansicht dieser beiden Autoren vom Ovarium aus gesteuert durch das Auftreten reifer Eier und die Wirkstoffe des Corpus luteum.

Nach HOHLWEG und JUNKMANN its diese Rückwirkung auf die Hypophyse keine direkte. Sie nehmen die Existenz eines übergeordneten Sexualzentrums an (Lokalisation am Boden des III. Ventrikels, durch Ausfall bei Hirntumoren hierhin verlegt). SCHOELLER schloß sich zunächst dieser Ansicht an und hält eine selbstregulatorische Steuerung der Keimdrüsenfunktion im Sinne folgender Reizkette für gegeben. Der Hypophysenvorderlappen regt mit Hilfe seines gonadotropen Hormons die Keimdrüsen zur Produktion der spezifischen Keimdrüsenhormone an. Die in der Zirkulation befindlichen Keimdrüsenhormone treffen ihrerseits auf das Sexualzentrum, welches beim Absinken des Hormonspiegels auf nervösem Wege den Hypophysenvorderlappen zur Mehrproduktion des gonadotropen Faktors anregt und bei Überproduktion diese auf nervösem Wege hemmt. Später kamen SCHOELLER, vor allem weil es trotz aller Anstrengungen nicht glückte, das Hypophysenvorderlappeninkret in die Komponente A und B zu zerlegen, Zweifel an der Berechtigung, das luteinisierende Moment in die Hypophyse bezw. in das Sexualzentrum zu verlegen. Auf Grund seiner Laboratoriumsstudien hat er neuerdings als Arbeitshypothese folgende Anschauung bekannt gegeben:

Zurückgehend auf die klassische Arbeit von ROBERT MEYER über das „Primat der Eizelle" aus dem Jahre 1913 übersetzt SCHOELLER dessen Ge-

dankengänge, daß das reifende Ei die Corpus-luteum-Bildung anrege, in die hormonale Sprache der heutigen Ära. Dann erscheint zur Erklärung des Genitalzyklus die Zerlegung des H.V.L.-Inkretes in seine Komponente A und B nicht mehr nötig. Unter der Wirkung des chemisch einheitlichen gonadotropen Hyphphysenvorderlappenhormons wird ein solches Quantum Follikelhormon gebildet, daß sowohl das Ei reifen kann, als auch der Uterus eine genügende Proliferation erfährt. Das reifende Ei nun induziert auf chemischem Wege die Bildung des Corpus-luteum (normalerweise unter Follikelsprung; bei übersteigerter Reife durch Überdosierung kommt es zur Bildung der Corpora lutea atretica). Wird das Ei nicht befruchtet und stirbt, so hört die induzierende Wirkung auf das Corpus luteum auf, was ein Abfallen des Luteohormonspiegels zur Folge hat, womit also der Cyklus durch Eintreten der Menstruation sein Ende erreicht.

Damit ist die alte Anschauung Robert Meyers wieder in den Vordergrund getreten, indem man die Kräfte, die den Rhythmus der Genitalfunktion bestimmen, ausgehen sieht von der Eizelle.

Westmann hat, um klarzustellen, ob die unbefruchtete Eizelle eine hormonale Funktion hat, die bestimmend für den Luteinisierungsprozeß im Ovar ist, in Tierversuchen teils an jugendlichen, teils an ausgewachsenen Kaninchen in Anoestrusperioden das Ei aus den reifen wie auch aus kleinsten wachsenden Follikeln entfernt. In den ihres Eies beraubten Follikeln werden die Granulosazellen in typische Luteinzellen umgewandelt. Westmann schließt aus diesen Versuchen, daß der Luteinisierungsprozeß nicht von einer hormonalen Beeinflussung des unbefruchteten Eies abhängig ist.

Die Anwendung der Sexualhormone in der Therapie.

Schon längst hat die interne Medizin Erkrankungen, entstanden durch Fehlen oder ein zu Wenig oder ein Zuviel eines oder mehrerer bestimmter Hormone (Diabetes mellitus, Myxoedem, Thyreotoxikose usw.) erfolgreich bekämpfen können, indem es gelang, das Fehlende durch aus tierischem Material hergestellten gleichwertigen Substanzen zu ersetzen und damit wieder normale Verhältnisse herzustellen. Bei der genauen Durch- und Erforschung der Sexualhormone mit ihren Funktionen und wechselseitigen Beziehungen tauchte auch bald der Gedanke auf, Störungen im Ablauf der weiblichen Sexualfunktion, für die eine lokale Ursache wie Entzündung, Polypen, Myome und Carcinome usw. nicht gefunden werden konnte, hormonal zu behandeln. Da sich die seit vielen Jahrzehnten bereits im Handel befindlichen Eierstockspräparate als unwirksam erwiesen hatten, auch die Überpflanzung von Ovarien die Hoffnungen auf Heilung nicht erfüllten, war die Organtherapie in der Gynäkologie in Mißkredit geraten. Erst mit der Darstellung der bereits näher bezeichneten verschiedenen Sexualhormone erschien die Therapie erfolgreicher.

Schwierigkeiten ergaben sich aber sehr bald, denn

1. konnte die Kardinalfrage nicht exakt gelöst werden. Diese Kardinalfrage ist die Frage nach Art der vorliegenden hormonalen Störung.

Notwendig sind sogenannte Hormonmengenbestimmungen. Für das Follikelhormon liegen solche Bestimmungen von SIEBKE vor. Doch stößt die allgemeine Durchführung auf ungeheure Schwierigkeiten. Sie sind selbst für größere Kliniken finanziell nicht tragbar. (Siehe weitere Methoden auch bei ZONDEK und anderen.) Für die H.V.L.-Hormone haben ZONDEK, KAUFMANN und andere Methoden angegeben.

2. Konnte die Frage der Dosierung lange Zeit nicht gelöst werden, sodaß selbst mit sogenannten hochdosierten Präparaten der zu erwartende Erfolg ausblieb.

Bereits ZONDEK hat sogenannte polyhormonale Krankheitsbilder aufgestellt.

Die Hormonanalysen im Blut und Harn ergaben bei funktionalen Störungen der Frau starke Hormonschwankungen bezw. Überproduktion von Hormon. ZONDEK kam nun zu der Überzeugung, daß diese hormonalen Veränderungen nicht die Folge, sondern die Ursache funktioneller Störungen seien. Während man bisher bei den hormonalen Störungen in der Gynäkologie nur die mangelhafte bezw. fehlende Hormonwirkung berücksichtigte (klinisch Oligo- und Amenorrhoe) konnte ZONDEK anhand seiner Harnuntersuchungen Fälle nachweisen, in denen bei klinischer Amenorrhoe nicht die erwartete Veränderung, sondern eine Vermehrung von Follikulin gefunden wurde So kam es zum Begriff der „polyhormonalen Amenorrhoe". Weiter fand ZONDEK, daß nicht nur die Amenorrhoe, sondern auch das funktionell Gegensätzliche, die Blutung, durch eine Überproduktion von Follikulin bedingt sein kann, daß es ferner auch zu einer polyhormonellen Phase im Klimakterium kommt.

Die therapeutischen Erfolge, die ZONDEK erzielte, haben sich aber bei Durchführung dieser Therapie in der allgemeinen Praxis nicht halten können. Mißerfolge auf Mißerfolge führten schließlich dazu, daß die vor wenigen Jahren proklamierte Hormontherapie in der Gynäkologie von den Ärzten abgelehnt wurde.

Erst nachdem es im Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.G. gelungen war, Follikulin wie auch das Corpus-luteum-Hormon in reiner und konzentrierter Form herzustellen und durch den klassischen Versuch KAUFMANNS die Frage der Dosierung im Groben gelöst war, konnte mit größerer Aussicht auf Erfolg an das Einsetzen der hormonalen Therapie in der Gynäkologie herangegangen werden.

Die Schering-Kahlbaum A.G. hat durch chemische Umwandlungen Derivate der Follikelhormone hergestellt, die es gestatten, den Patienten in kleinsten Flüssigkeitsmengen sehr hohe Dosen des Hormons zuzuführen. Das Präparat enthält 10 000 bezw. 50 000 und 100 000 M.E. Follikelhormon in 1 ccm. Es befindet sich als Progynon B oleosum (Benzoeester des Dihydrofollikelhormons) in öliger Lösung im Handel. Im Proluton haben wir von der gleichen Firma heute ein entsprechendes Präparat des

Luteohormons. Es ist aus tierischen Gelbkörpern hergestellt. Wegen seiner Empfindlichkeit gegen chemische Einflüsse (Pancreasfermente) und seiner sehr schweren Wasserlöslichkeit erscheint es in öliger Lösung, ist also nur für Injektionszwecke geeignet.

In dem klassischen Versuch KAUFMANNS wurde mit diesen hochdosierten Präparaten gearbeitet. Bei seinem ersten Versuch erreichte KAUFMANN nach Verabreichung von insgesamt 210 000 M.E. Follikelhormon (Progynon, täglich 10 000 E. 21 Tage lang) und 35 K.E. Luteohormon (Luteogan täglich 5 K.E. sieben Tage lang) bei einer operativ vollständig kastrierten Frau an der Uterusschleimhaut den Aufbau der prägraviden Phase, wie die histologische Untersuchung ergab. In einem zweiten Versuch verabreichte KAUFMANN bei einer kastrierten Patientin insgesamt 320 000 M.E. Follikelhormon (Progynon, bei täglicher Injektion von allmählich größer werdenden Einzeldosen 18 Tage lang täglich 10 000 E., dann sieben Tage lang 20 000 E.). Nach anschließenden Corpus luteum Hormongaben von im ganzen 90 K.E. (Luteohormon neun Tage lang, 10 K.E. täglich) wurde eine echte Cyklusblutung erzielt, wie die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials ergab.

Diese Versuche hat BUSCHBECK wiederholen können, indem er sich genau an die Angaben Kaufmanns hielt. Er injizierte einer operativ kastrierten Frau in allmählich sich erhöhenden täglichen Hormondosen innerhalb von 20 Tagen 310 000 M.E. Follikelhormon (Progynon) und von da ab neun Tage lang täglich 10 K.E. Corpus luteum-Hormon (Proluton), insgesamt 90 K.E. 48 Stunden nach der letzten Injektion erfolgte bei der Patientin unter charakteristischen subjektiven Symptomen eine kräftige Blutung, die wenige Stunden nach ihrem Einsetzen vorgenommene Abrasio ergab am histologischen Präparat, daß es sich um eine echte Menstruationsblutung handelte. BUSCHBECK hat diesen Versuch an derselben Patientin noch mehrmals erfolgreich wiederholen können und ihn dahin modifiziert die hohe Zahl der Injektionen herabzudrücken bis auf 5, indem er die höchst dosierten Präparate des Progynom in Anwendung brachte. (100 000 M.E. pro ccm). Er glaubt damit ein Hormondepot zu setzen, von dem aus ein Dauerstrom von Hormon auf die Uterusschleimhaut einwirke, also ähnlich wie unter physologischen Verhältnissen vom Ovar aus.

CLAUBERG berichtete über die Behandlung einer 23jährigen Frau, die zwei Monate vorher kastriert worden war, (Entfernung des gesamten Genitalapparates mit Ausnahme von Uterus-Vagina). Gegeben wurden insgesamt etwa 50 000 M.E. wirksames Follikelhormon (Progynon), teils in Draagées, teils subentan, auf 14 Tage verteilt. Danach folgte die Injektion von Luteohormon (Proluton) in täglich steigernden Dosen, fünf Tage lang, insgesamt 80 K.E. Am dritten Tage nach Aussetzen der Behandlung zeigte sich morgens etwas Blut, die vorgenommene Curettage ergab histologisch Sekretionsphase des Endometriums.

DAMM behandelte eine 28jährige kastrierte Patientin analog KAUFMANN 14 Tage lang mit 200 000 M.E. Follikelhormon („Ovex" der Leowerke-Kopenhagen) per injectionen (täglich 10 000 M.E.). Anschließend inji-

zierte er fünf Tage lang täglich 4 K.E. Luteohormon (Lutex der Leowerke-Kopenhagen). Einen Tag vor Einstellen der Behandlung trat eine schwache Blutung auf, die allmählich stärker wurde und vier Tage anhielt. Die zwei Tage nach Aufhörung der Blutung angestellte Untersuchung zeigte mikroskopisch auch hier wiederum ein Material mit allen Zeichen der Phase der Sekretion.

Aus dieser Erfahrung heraus bei kastrierten Frauen haben nun folgende Autoren primäre Amenorrhoen zu behandeln versucht.

LOESER berichtet über einen analog dem KAUFMANN'schen Versuch mit ähnlichen Dosen Follikulin (Progynon) und Corpus-luteum-Hormon (Proluton) behandelten Fall von primärer Amenorrhoe mit hochgradiger Hypoplasie des Genitale (Uterus = kleines Knötchen, Ovarien nicht zu tasten). Nach einer 40 Tage lang dauernden täglichen Injektion von je 10 000 M.E. Follikelhormon, insgesamt also 400 000 E und anschließend 40 K.E. Luteohormon trat unter hochgradiger Schwellung beider Brüste eine fünftägige Uterusblutung ein. Die histologische Untersuchung wurde verabsäumt. Diesen Versuch konnte LOESER an derselben Patientin mit gleichem Erfolg noch zweimal wiederholen und jedesmal wurde nunmehr durch die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials die Blutung als Menstruationsblutung sichergestellt. Gleichzeitig berichtet LOESER über einen zweiten Fall von primärer Amenorrhoe (38jährige Frau), der ebenso wie der erste behandelt wurde mit dem gleichen Erfolge. Der Autor bezeichnet die von ihm angewandten Dosen Follikulin und Luteohormon als „Menstruationsdosis" und macht den Vorschlag, sich auf einen menschlichen Test zu einigen, um von dem immer noch gebräuchlichen Tiertest freizukommen.

HÜBSCHER gelang es, bei einer 80jährigen Frau, die schon 30 Jahre in der Menopause war, durch Zufuhr von 200 000 M.E. Follikulin (Progynon) und 50 K.E. Luteohormon (Proluton) am 26. Tage eine Blutung zu erzielen, die am zweiten Tage der Blutung vorgenommene Abrasio ergab ein Material, das alle Veränderungen zeigte, die für die Sekretionsphase der Uterusschleimhaut charakteristisch sind.

CLAUBERG behandelt ein 18jähriges Mädchen, mit völlig hypoplastischem Genitale (Uterus höchstens Walnußgroß), das noch niemals eine Menstruation gehabt hatte, mit insgesamt 295 000 M.E. Progynonester und 100 K.E. Luteohormon, wobei die letzten 35 000 M.E. Progynon mit dem Luteohormon zusammengegeben wurden, zwei Tage nach Aussetzen der Behandlung erfolgte eine zweitägige Menstruationsblutung, wie die histologische Untersuchung ergab.

Sekundäre Amenorrhoe.

Unter diesem Abschnitt sollen nur solche Fälle von sekundäret Amenorrhoe behandelt werden, bei denen die Ursachen nicht auf einer Entfernung der Eierstöcke oder des Uterus oder Bestrahlung derselben beruht. Auch sollen hier nicht die Krankheitsbilder abgehandelt werden, in denen man Geschwülste der Gebärmutter und der Eierstöcke findet, oder die Amenorrhoe ihre Ursache hat in erschöpfenden Krankheiten, einschneidenden Stoffwechselanomalien, Erkrankungen endokriner Drüsen, schweren, mit starken Blutverlusten verbundenen Geburten und allzulangem Stillen, sondern nur jene eigenartigen Störungen, die bei völlig palpatorisch normalem Genitalapparat bei vorher normaler Genital-Funktion auftreten können. Wenn sie häufig unter dem Sammelbegriff der endokrinen Störungen zusammengefaßt werden, so fehlen doch greifbare Symptome. Es handelt sich hier um Patientinnen, bei denen oft ohne nachweisbare Ursache die Periode fortbleibt. Diese kann vorher regelmäßig oder unregelmäßig, schwach oder auch sehr stark gewesen sein, ja solche Frauen können geboren haben. Das Ziel der Hormontherapie wird in solchen Fällen sein müssen, zuerst einmal die Uterusfunktion wieder in Gang zu bringen. Ist dies erreicht, dann wird man versuchen müssen, die Funktion der Keimdrüsen selbst in Tätigkeit zu setzen. Mit anderen Worten, es sollen in diesem Absatz nur solche sekundäre Amenorrhoefälle abgehandelt werden, für die sich eine greifbare Ursache nicht finden läßt.

Schon vor den grundlegenden Versuchen KAUFMANNS hatte man versucht, bei sekundär-amenorrhoischen Frauen durch Verabreichung von Ovarialpräparaten therapeutisch einzugreifen (PRATT, WEISS, KÖHLER, SCHEIDT, SIEGERT, HIRSCH-HOFFMANN und andere). Doch benutzte man durchweg zu niedrige Dosen, die, wie der KAUFMANN'sche Versuch gelehrt hat, nur wenig Aussicht auf Erfolg boten, sodaß die damit erzielten Ergebnisse nicht als einwandfreie Erfolge der Hormontherapie gewertet werden können (CLAUBERG).

Nachdem man an Hand der Versuche bei kastrierten Frauen gesehen hatte, welche ungefähren Hormonmengen zur Erzielung eines Menstruationszyklus gehörten, war jetzt die Möglichkeit gegeben, bei Auftreten der Insuffizienz der Ovarien durch Zuführung der betreffenden Hormone in genügend hoher Dosierung erfolgreich einzugreifen.

KAUFMANN berichtet über die Behandlung von ungefähr zehn Fällen von sekundärer Amenorrhoe. Durch eingehende Untersuchung wurden allgemeine Körperschädigungen, die zu sekundärer Ovarialinsuffizienz führen können, ausgeschlossen. Bei fünf Fällen erreichte er durch alleinige Follikelhormongabe (Injektion von Progynon B oleosum zwischen 130 000 und 250 000 M.E.) das Auftreten einer Blutung, die bei drei Fällen in rhythmischen Abständen wiederkehrte. In fünf Fällen war eine kombinierte Behandlung mit Follikulin und Luteohormon erforderlich (200 000 bis 250 000 M.E. Progynon B oleosum innerhalb fünfzehn Tage, anschließend drei bis vier Tage bis zu 35 K.E. Proluton). Es kam dadurch bei drei Fällen während der Behandlung zur Menstruationsblutung, doch blieb die Spontanregulierung des Cyklus nach Absetzen der Behandlung aus. Bei zwei Fällen kam es zum anschließenden Dauererfolg auch nach Abbruch der Behandlung. Bei einer sekundär-amenorrhoischen Frau mit hochgradiger Genitalhypoplasie kam es durch Follikulindauerbehandlung zu deutlichem Uteruswachstum. Zugeführt wurden insgesamt 900 000 M.E. Progynon B oleosum innerhalb von acht Wochen. Am Ende der Behandlungszeit wurde eine Vergrößerung des Uterus auf das Doppelte seiner ursprünglichen Größe festgestellt.

BUSCHBECK erreichte bei einer sekundär amenorrhoischen Patientin mit zunächst 2×100 000 Follikelhormon (Progynon B oleosum und 30 K.E. Luteohormon [Proluton]) eine schwache, nur zwei Tage anhaltende Blutung. In einer zweiten Hormonserie resultierte nach Injektion von 3×100 000 M.E. Progynon B oleosum, aber wieder nur 30 K.E. Proluton eine kräftige, volle vier Tage anhaltende Blutung. BUSCHBECK erklärt sich den Erfolg nach Erhöhung der Follikulingabe allein damit, daß eine Wachstumswirkung auf das Endometrium nur vom Follikelhormon entfaltet wird. Je mehr man daher Follikelhormon zuführe, desto stärker würde der Proliferationsreiz auf das Endometrium sein. Man erhält dann eine dickere Schleimhaut, und bei der folgenden Menstruation wird eine größere Gewebsmenge abgestoßen, was in seiner Verstärkung und Verlängerung der Regelblutung seinen Ausdruck findet. Der Autor berichtet weiter über insgesamt 21 Fälle von sekundärer Amenorrhoe, die mit Follikulindosen zwischen 200 000 und 300 000 M.E. (Progynon B oleosum) und etwa 30 K.E. Luteohormon (Proluton) behandelt wurden. In 19 Fällen kam es zum Auftreten einer Blutung. Nur zweimal führte die Therapie zu keinem Erfolg. Bei dem einen Versager handelte es sich um eine Patientin, die seit einer schweren Endometritis post abortum amenorrhoisch geworden war. Die später vorgenommene Ausschabung zeigte im histologischen Präparat nur Muskelfasern, also war durch die Entzündung das gesamte Endometrium zugrunde gegangen. Es fehlte somit für die Hormontherapie der Angriffspunkt. Beim zweiten Versager, einer seit zehn Jahren amenorrhoischen Frau, zeigte sich trotz Verabreichung von 300 000 M.E. Follikelhormon und 40 K.E. Luteohormon (Progynon B oleosum und Proluton) im histologischen Präparat keinerlei Hormonwirkung am Endometrium. Auf Erhöhung der Dosis auf 500 000 M.E. Follikulin und

40 K.E. Luteohormon trat eine mittelstarke, vier Tage anhaltende Menstruation auf.

Siebke rät bei sekundären Amenorrhoen, in denen ohne ersichtlichen Grund oder nach Ausheilen der primären Schädigung im Körper die generative Funktion des Ovars (Eiproduktion) ruht, durch Zufuhr von Follikelhormon den Zyklus wieder in Gang zu bringen. Man soll versuchen, zunächst mit täglicher Gabe von 1000 M.E. Follikulin per os auszukommen. Erst wenn die Behandlung nach mehreren Wochen nicht zum Erfolg geführt habe, soll man zu größeren Hormongaben übergehen.

Die juvenilen Pubertätsblutungen.

Schröder teilt die juvenilen Pubertätsblutungen an Hand der Erfahrung von 152 eigenen Fällen (Frauen mit palpatorisch normalem Genitale) ein in sechs Gruppen:

1. Regelmäßige Menses, vier bis sechswöchentlich, acht Tage anhaltend mit starker Blutung. Bei der einen Hälfte fand man normale Turgeszenz des Uterus und der Adnexe, bei der anderen Hälfte Hypoplasie. Die unmittelbare Ursache der starken Regelblutung liegt in einer Uteruskontraktionsschwäche.
2. Die Regel ist zu häufig, sechs- bis achttägig und stark. Es handelt sich hier um zeitliche Störungen des Ovarialzyklus.
3. Die Regel kommt zu selten, sechs- bis achttägig und stark. Ätiologie ähnlich wie bei Gruppe 2.
4. Es handelt sich um besonders starke Blutungen, die meistens bei der ersten Regelblutung oder kurz nach der Menarche auftreten. Die Ursache liegt hier in atonischen, also in Erschlaffungsblutungen.
5. Die Regel ist verlängert, stark, mit Nachblutungen und Zwischenblutungen. Zugrunde lag in vielen Fällen eine ausgedehnte Endometritis.
6. Der Kernpunkt in der Ätiologie der virginellen Blutungen liegt jedoch in den völlig azyklischen langdauernden und rezidivierenden Blutungen. Es handelt sich dabei um eine zystisch-glanduläre Hyperplasie.

Siebke berichtet über Erfahrungen und Ergebnisse bei der Behandlung der juvenilen Blutungen mit Hypophysenvorderlappenhormon B, wenn als Quelle der Blutung eine zystisch-glanduläre Hyperplasie des Endometriums (Gruppe 6 nach Schröder) mit Nekrosen angesprochen wurde. Die vorgeschlagene Therapie siehe unter dem Kapitel über die zystisch-glanduläre Hyperplasie.

Kaufmann und Bickel erzielten bei einer juvenilen Blutung (17-jähriges Mädchen), die bereits lange Zeit an der Klinik mit den verschiedensten Verfahren behandelt worden war, nach 17 K.E. Luteohormon (Luteogan) einen 20—26tägigen Zyklus von 3—5tägiger Dauer bei einer Beobachtungszeit von zehn Monaten.

Knab berichtet über einen Fall von juveniler Blutung, wo seit 1½ Jahren Menorrhagien von zwei bis drei Wochen Dauer (Gruppe 6 nach Schröder?) aufgetreten waren. Nach drei Injektionen Luteohormon zu je 2 K.E. (Luteogan) an drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde völliges Sistieren der Blutungen erreicht. Während einer Beobachtungszeit von neun Monaten konnte hier ein normaler Menstruationszyklus hergestellt werden. Bei einem zweiten Fall von juveniler Blutung wurde nach sechs Injektionen Luteohormon (Luteogan) zu je zwei K.E. ebenfalls völliges Sistieren der Blutung erzielt. Die nächste Periode trat nach vier Wochen auf und war von normaler Stärke und Dauer.

Sonstige Funktionsstörungen des Ovars im Sinne einer allgemeinen Hypofunktion.

Siebke unterscheidet nach Robert Schröder eine vegetative Ovarialinsuffizienz, erkennbar an vegetativ-nervösen Ausfallserscheinungen, Unterentwicklung des Uterus usw., sowie eine generative Ovarialinsuffizienz, erkennbar an Schwankungen im Zyklusablauf, die sich nach außen hin in leichten und schweren Tempostörungen der Regelblutung zeigen können und schließlich bei vollständigem Erlöschen der generativen Leistung zu dem Symptom der Amenorrhoe führen. Der Cyklus ist bei der generativen Ovarialinsuffizienz entweder zu lang oder verkürzt. Für die hormonale Behandlung fordert Siebke zuerst sorgfältig nach eventuellen Störungen im Gesamtorganismus zu fahnden. Erst wenn diese ausgeschlossen sind, hält er eine Hormontherapie am Platze, die in der Zufuhr von Follikelhormon besteht.

Buschbeck sieht ebenfalls in der Oligomenorrhoe eine Unterfunktion der Ovarien. Zu ihrer Behebung, d. h. um das „Defizit" an körpereigenem Follikelhormon auszugleichen, empfiehlt er das „Nachhelfen" durch künstliche Zufuhr von Follikelhormon, die Zusatzdosen sollen nur verabreicht werden in einer Zeit, in der auch bei der betreffenden Patientin Follikulin gebildet wird, praktisch also bis etwa zum fünfzehnten Tag nach Regelende. Buschbeck erreichte so bei einer 33 Jahre alten Patientin mit ganz schwacher Periode von nur zwei- bis dreitägiger Dauer durch diese Zusatztherapie (Progynon B oleosum) schlagartig eine Regel von normaler Stärke und vier- bis fünftägiger Dauer. Im Verlauf der weiteren Behandlung stellte sich heraus, daß $2 \times 10\,000 = 20\,000$ M.E. Follikulin, während der ersten Cyklushälfte gespritzt, genügten, um die Menstruation auf das normale Maß zu bringen. Gleichzeitig wurde bei der Patientin, die früher nicht allein eine zu schwache oder zu kurze Periode hatte, sondern deren Regel auch zu selten auftrat (zum Teil mit Pausen bis zu drei Monaten), ein ganz regelmäßiger 28tägiger Menstruationszyklus erzielt.

Clauberg hält für ein erfolgreiches Einsetzen der Hormontherapie bei der generativen wie auch bei der vegetativen Ovarialinsuffizienz sehr hohe Hormondosen für erforderlich. Der Autor stellt die Forderung auf,

zunächst einmal einwandfrei festzustellen, welche Dosen nötig sind, um einen nach Kastration geschrumpften Uterus wieder zu voller Größe und seine Schleimhaut zu gehöriger Proliferation zu bringen.

Die zystisch-glanduläre Hyperplasie des Endometriums.

Bei der zystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums kommt es klinisch zu den Erscheinungen pathologischer, unter Umständen bedrohlicher Blutungen. Ursächlich zeichnet hier eine übermäßige Ausschüttung von Follikelhormon, wozu es durch das Persistieren des sonst platzenden und nach der Eiausstoßung zum Gelbkörper werdenden Follikel kommt. Die Eizelle wird also im Follikel festgehalten, ein Corpus luteum entsteht nicht, der Follikel „persistiert", er wächst weit über seine Reife hinaus, wird groß, zystisch, produziert ein pathologisches Plus an Follikelhormon und verfällt erst nach Wochen der Rückbildung. Auf diese übermäßige Follikulinproduktion, zu der es im persistierenden Follikel kommt, muß das Endometrium gemäß dem früher beschriebenen Abhängigkeitsverhältnis entsprechend antworten. Während es zur Zeit der normalen Follikelreife (5. bis 15. Tag) zur Proliferation in gewohnten Grenzen gekommen ist, wachsen jetzt unter dem übermäßigen Follikulineinfluß des persistierenden Follikels die Drüsen weiter und weiter, denn ein Corpus luteum, das die Sekretionsphase einleiten könnte, ist ja nicht vorhanden. Die Functionalis nimmt an Dickenwachstum mehr und mehr zu. Noch stärkeres Ausdehnungsbedürfnis zeigen die einzelnen Drüsenschläuche, die zu unregelmäßigen, kugeligen oder sackartigen Cysten werden. Das Cavum uteri reicht schließlich nicht aus, die Functionalis der einen stößt auf die der anderen Seite, auch kommt die Basalis in puncto Gefäßversorgung nicht mehr recht mit. Es entstehen die ersten Nekrosen, um so mehr, als um diese Zeit der Eitod fällt und damit die Rückbildung des hypertrophischen Follikels, also der pathologische Wachstumsanreiz von da an fehlt. Es kommt zum nekrotischen Zerfall des Gewebes, wobei die Gefäße sich eröffnen. Die Blutung setzt ein, die solange andauert, bis es dem Uterus gelungen ist, diese gesamte hypertrophisch-nekrotische Schleimhaut auszustoßen und durch genügende Kontraktion die eröffneten Gefäße der wund daliegenden Basalis abzudrosseln (Robert Schröder).

Bezüglich der Frage der Häufigkeit des Krankheitsbildes und dem Alter der erkrankten Patientinnen ergibt sich nach den bisherigen Erfahrungen verschiedener Autoren eine Bevorzugung des Beginnes und vor allem des Endes der geschlechtsreifen Zeit durch die cystisch-glanduläre Hyperplasie (Schröder, Shaws, Geist, Tietze und andere). Außerdem scheinen Frauen mit mehrfachen Geburten stärker zur glandulären Hyperplasie bei Follikelpersistenz disponiert zu sein (Tietze). Weiteres über die zystisch-glanduläre Hyperplasie des Endometriums bei Follikelpersistenz siehe Arbeiten von Tietze: Archiv für Gynäkologie 1934, Bd. 155, S. 525, und Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1934, Band 108, S. 79.

Zur Klarstellung der Diagnose wird auch heute noch die Abrasio verlangt mit anschließender histologischer Untersuchung des gewonnenen Materials (CLAUBERG, SIEBKE und andere).

CLAUBERG geht bei der Therapie der zystisch-glandulären Hyperplasie folgendermaßen vor: Zur Behandlung kommen nur Frauen, bei denen durch vorgenommene Curettage mit anschließender histologischer Untersuchung des Schleimhautmaterials die pathologische Blutung als durch zystisch-glanduläre Hyperplasie bedingt einwandfrei festgestellt war. Zur Anwendung kamen zunächst ca. 8—16 K.E. Luteohormon bei täglicher Injektion von 1—2 K.E. acht Tage hindurch, welche Dosis bei normalen Fällen ausreichte. In hartnäckigen Fällen hat CLAUBERG bei Erhöhung der Dosen auf 5—10 K.E. täglich bei gleich langer Behandlungsdauer frappante Erfolge gesehen.

Den zweiten Weg der Behandlung, das Ovarium und damit den persistierenden Follikel hormonal mit Hypophysenvorderlappenhormon zu beeinflussen, hält der Autor für noch nicht spruchreif, da genügend hohe Dosen dieses Hormons zur intravenösen Behandlung noch nicht im Handel seien. Die intravenöse Behandlung speziell hält CLAUBERG hierzu unbedingt für erforderlich, um den dysfunktionierenden, persistierenden Follikel durch akuten Hormonschub zur Ruptur zu bringen. Für juvenile Fälle mit starker Anämie soll neben der parenteralen Luteohormonzufuhr die Transfusion von Blut schwangerer Frauen eines frühen Graviditätsmonats zu Hilfe genommen werden, da dieses in genügender Menge H.V.L.-Hormon enthält. In gleichem Sinne kann nach CLAUBERGS Ansicht jeder Fall von zystisch-glandulärer Hyperplasie behandelt werden. Im Tierversuch kam es beim 2 kg schweren Kaninchen nach Injektion von 5 ccm Serum einer Schwangeren zum Follikelsprung. Bei der Frau hält CLAUBERG hierzu die 35fache Dosis für erforderlich = 175 ccm Serum = 400 ccm Blut. Bei Rezidiven hat der Autor diese Behandlung wiederholt und zusätzlich Luteohormon zugeführt.

SIEBKE betont zur richtigen Stellung der Diagnose bei der zystisch-glandulären Hyperplasie ebenfalls die Vornahme der Abrasio mit anschließender histologischer Untersuchung. Dann ist gleichzeitig die Aufgabe, die erste Blutung zu beenden, fast immer schon durch die Abrasio erfüllt. Bei eingetretenem Rezidiv setzt jetzt die hormonale Therapie ein, die tatsächlich da angreift, wo der Fehler liegt, am persistierenden Follikel im Ovarium. Behandelt hat SIEBKE mit H.V.L.-Hormon B, um damit zu versuchen, eine Luteinisierung des schädlichen Follikels herbeizuführen. Führt diese Therapie zum Erfolg, ist ein Corpus luteum aus dem persistierenden Follikel entstanden, so sind die vorher pathologischen Verhältnisse umgewandelt in nahezu physiologische, und man kann erwarten, daß es dem Uterus gelingt, die nach durchlaufener Sekretionsphase sequestrierende Schleimhaut auszustoßen, womit die Blutung ihr Ende erreicht. SIEBKE hat so in 18 Fällen bei offensichtlichem Rezidiv die Blutung innerhalb fünf Tagen zum Stehen bringen können allein durch die Behandlung

mit dem gonadotropen H.V.L.-Hormon B. Behandelt wurde mit dem Präparat Praehormon (Promonta-Hamburg) in Suppositorien wie in Ampullen. Am ersten, zweiten und dritten Tag erhielten die Frauen zwei Injektionen intramusculär und zwei bis drei Suppositorien rektal, am vierten und fünften Tage nur täglich zwei bis drei Suppositorien (1 ccm Praehormon = 100 Ratteneinheiten, 1 Suppositorium Praehormon = 330 R.E.). Stand die Blutung am sechsten Tage nicht (bisher fünf Versager), wurde eine Transfusion von Schwangeren-Blut ausgeführt. Nach Übertragung von etwa 300 ccm Schwangeren-Blut sah SIEBKE — auch ohne vorausgehende Hormonbehandlung — in jedem Fall ein Sistieren der Blutung (11 Fälle).

Die Promonta G.m.b.H.-Hamburg gibt bei ihrem Präparat Praehormon nach Anregung von SIEBKE folgendes Behandlungsschema in Vorschlag:

1. Bei eingetretener Blutung wird in der Regel nicht vor dem dreizehnten Blutungstag begonnen. Am dreizehnten Blutungstag gleichzeitig zwei Injektionen (je eine Ampulle) in die beiden Oberschenkel. Am gleichen Tage werden zwei bis drei Zäpfchen verabreicht. An den folgenden zwei Tagen, also am zweiten und am dritten Behandlungstag, sind gleichfalls je zwei Injektionen und zwei bis drei Zäpfchen zu verabreichen. Vom vierten Behandlungstag ab genügt es, wenn man täglich drei Suppositorien einführen läßt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird die Blutung am siebten Behandlungstag oder früher stehen.
2. Als prophylaktische Behandlung bei drohendem Rezidiv: Beginn der Darreichung am achten Tag nach Aufhören der letzten Blutung. Erster Tag: Abends ein Zäpfchen; zweiter Tag: Morgens, mittags und abends je ein Zäpfchen; dritter Tag: Morgens und mittags je ein Zäpfchen; vierter bis siebter Tag: Behandlungsfrei; achter Tag: drei Zäpfchen wie am zweiten Tag; neunter Tag: drei Zäpfchen; zehnter bis vierzehnter Tag: Behandlungsfrei. Fortsetzung: Mehrere Wochen hindurch stets in der Weise, daß an zwei bestimmten Tagen der Woche je drei Zäpfchen pro Tag zugeführt werden.

Auf die Frage der hormonalen Sterilisierung und hormonalen Schwangerschaftsunterbrechung soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Die in der Universitäts-Frauenklinik Marburg bisher behandelten Fälle. Behandlung mit Progynon und Proluton.

I. Fall: (Hermaphroditismus verus), von NAUJOKS genauer veröffentlicht.

Großes, kräftiges Mädchen, 18 Jahre alt. Größe 1,65 m, Gewicht 57 kg. Das Knochengerüst ist kräftig und recht grob, die Schultern sind breit, die Arme lang, Hände groß und kräftig, Muskelrelief viril, Brustentwicklung fehlt vollkommen. Oberlippe und Kinn mit borstigen Haaren bedeckt. Adamsapfel stark vorspringend. Genitalbefund: Starke Behaarung des Mons veneris hat feminine Begrenzung. Die Klitoris ist stark vergrößert, etwa 7 cm lang, macht durchaus penisartigen Eindruck. Glans voll ausgebildet, zeigt flaches Grübchen, doch kein Orificium externum urethrae.

Links neben dem Penis ein gut entwickelter Hodensack, in dem man ein derbes Gebilde tastet, das nach Größe, Form und Konsistenz durchaus einem Hoden und Nebenhoden entspricht. Bei Entfernen der rechtsseitigen Labie vom linksseitigen Hodensack wird das Orificium urethrae sichtbar. Dahinter befindet sich eine zweite noch engere Öffnung, ein Scheidenrudiment. Nach Eröffnung der Bauchhöhle: Ein kleiner, aber wohl geformter Uterus, links im kleinen Becken. Auf der rechten Seite fand sich eine dünne, stark geschlängelte Tube und dahinter an normaler Stelle ein langgestrecktes, dreikantiges, dürftig entwickeltes Ovarium mit auffallend glatter Oberfläche. Auf der linken Seite zeigten sich keine Adnexe, wohl aber bei Zug medianwärts ein den Leistenkanal durchsetzender Strang mit Verbindung zum Hoden.

Diagnose: Hermaphroditismus verus lateralis nach der alten Auffassung. Nach neuerer Auffassung: Weiblicher Intersex mit ziemlich frühem Drehpunkt.

Therapeutisch wurde der Hoden samt seiner Hülle und Anhängen entfernt, dazu ein kleines Stück des rechtsseitigen Ovariums herausgeschnitten. Histologisch fand sich kein eigentliches Ovarialparenchym, lediglich einige Zellhaufen, die die Form von Granulosazellballen und -Schläuchen hatten. Der exstirpierte Hoden zeigte typisches Hodengewebe (fertige Spermatozoen).

Auf den operativen Eingriff hin ging der Bartwuchs zurück, verschwand aber nicht völlig. Eine Periode trat nicht auf. Die Hormonuntersuchungen des Urins ergaben eine auffällige Vermehrung des H.V.L.-Hormon. Sieben Monate post operationem erneute Aufnahme in die Klinik zur Durchführung einer Hormonkur. Vorher wurde der lumenlose Penis amputiert und der enge Vaginalgang erweitert, sodaß eine Spekulumeinstellung der kleinen Portio möglich wurde.

Anschließend wurde eine Hormonkur eingeleitet. Vom 14. bis 29. 3. 1933 erhielt Patientin sechs Ampullen Progynon-Benzoat à 50 000 M.E. = 300 000 M.E. und vom 31. 3. bis 4. 4. 1934 täglich 1 ccm Luteohormon à 10 K.E. = 50 K.E.

Am 1. April klagte Patientin über Ziehen in beiden Brüsten, es ließ sich beiderseits ein grünweißer Tropfen herausdrücken, in dem aber keine Kolostrumkörperchen zu finden waren. Am 8. April, also vier Tage nach der letzten Luteohormoninjektion setzte eine dreitägige genitale Blutung ein (die erste im Leben dieses Zwitterwesens). Die frisch operierte enge Vagina ließ ein Einlegen eines Pessars nicht zu, weshalb die histologische Untersuchung aufgefangener Schleimhautreste unterbleiben mußte. Am 10. April, also drei Tage nach Einsetzen der Blutung, wurde eine Abrasio durchgeführt, die jedoch nur geringe Bröckel herausbeförderte, die einen exakten histologischen Beweis im Sinne KAUFMANNS nicht zuließen. Im nächsten Monat trat keine spontane Blutung ein, doch gab die Patientin an, ein Ziehen im Unterleib zu verspüren, als ob die Blutung kommen müsse. Im Oktober 1933, also ½ Jahr nach der ersten Hormonkur, wurde ambulant eine zweite Hormonkur durchgeführt: Es wurden vom 6. bis 18. Oktober 1933 fünf Ampullen Progynon-Benzoat (250 000 M.E.) und vom 21. bis 25. Oktober 50 K.E. Proluton injiziert. Am 26. Oktober trat prompt eine zwei Tage andauernde, mittelstarke Blutung ein. Der Bartwuchs war nunmehr äußerlich vollkommen geschwunden. Im Gesichtsausdruck und Wesen war Patientin viel weiblicher geworden. Im Juli 1934 teilte die Patientin brieflich mit, daß spontan (zum ersten Mal!) eine zweitägige genitale Blutung aufgetreten sei.

Wenn auch die zuerst durchgeführte Abrasio den histologischen Beweis noch nicht erbringen konnte, so sind wir doch davon überzeugt, daß es sich um eine Menstruationsblutung gehandelt hat, zumal nach der zweiten Hormonkur wiederum prompt eine Blutung einsetzte. Von einer er-

neuen Abrasio wurde aus rein menschlichen Gründen vorerst abgesehen. Patientin steht unter dauernder ärztlicher Kontrolle, sodaß der Fall weiter verfolgt werden kann.

II. Fall. (Sekundäre Amenorrhoe).

Es handelt sich um eine 22jährige Studentin mit durchaus weiblichem Körperbau. Brüste gut entwickelt, weibliche Behaarung. Menarche mit 13 Jahren, von da ab zu häufige und starke Regelblutungen, alle zwei bis vier Wochen, Dauer drei bis sechs Tage. Die letzte Periode war von drei Jahren. Seitdem bestand vollkommene Amenorrhoe (Patientin gab an, daß sie wegen dieser Amenorrhoe in Schottland schon mit den verschiedensten Ovarialpräparaten erfolglos behandelt worden sei.)

Bei der gynäkologischen Untersuchung fühlte man einen kleinhühnereigroßen, anteflektierten, derben, freibeweglichen Uterus. Beide Eierstöcke waren als Krachmandel große Gebilde deutlich zu tasten. Wir gaben nunmehr vom 2. Mai bis 15. Mai 1934 250 000 M.E. Progynon B oleosum. Am 17. Mai ergab eine vaginale Untersuchung eine deutliche Vergrößerung der Gebärmutter. Nunmehr gaben wir am 17., 19., 20. und 22. Mai je 20 klinische Einheiten Proluton (100 klinische Einheiten entsprechen 35 K.E.) . Am 22. Mai setzte prompt eine vier Tage anhaltende normale Periodenblutung ein.

Vier Wochen später erfolgte spontan eine zweite, aber schwächere Blutung. Im Juli 1934 blieb die zu erwartende Periode wieder aus. Eine zweite Hormonkur konnte vorerst nicht durchgeführt werden, da die Patientin in ihre Heimat (Schottland) zurückfahren mußte. Sie kommt aber im Winter erneut zur Behandlung. Eine beabsichtigte Abrasio wird nach nochmaliger Hormonkur durchgeführt werden.

Wenn wir in diesem Falle vorerst auf die Ausschabung verzichtet haben, so sind wir infolge des prompten Eintretens der Periode überzeugt, daß es sich hier um eine echte künstlich herbeigeführte Menstruation gehandelt hat. In der ambulanten Behandlung wird man zunächst auf eine histologische Nachkontrolle verzichten müssen. Da die Beweise, daß mit diesen Dosen die Schleimhaut des Uterus regelrecht aufgebaut wird und in die praemenstruelle Phase gelangt, von anderer Seite geliefert sind, ist es nicht nötig, stets nach dem eingetretenen Erfolg eine Ausschabung vorzunehmen.

Weitere Behandlungen mit Progynon B oleosum und Proluton sind noch nicht zum Abschluß gekommen, da speziell das Proluton nur sehr schwer zu erlangen ist. Die *Schering-Kahlbaum A.G.* ist nicht in der Lage, vorerst die geforderten notwendigen Mengen stets zu liefern. Der Preis der Präparate ist außerdem sehr hoch, sodaß unsere Behandlung nur möglich war, durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Professor SCHOELLER, dem wissenschaftlichen Leiter der *Schering-Kahlbaum A.G.*-Berlin. Wir möchten nicht verfehlen, ihm an dieser Stelle für die Überlassung der Präparate unseren Dank auszusprechen.

Behandlung mit Praehormon.

Fall I. (Juvenile Pubertätsblutung).

Es handelt sich um ein 15jähriges Mädchen, welches seit dem zwölften Jahr immer regelmäßige Perioden hatte (fünf bis sieben Tage, 28 Tage Dauer). Seit acht

Wochen aber blutete die Patientin jede Woche vier Tage stark, zwischendurch schwächer. Gründe für diese Blutung (Abortus?) konnten nicht eruiert werden. Es handelte sich um eine mittelgroße Patientin mit dürftiger Achsel- und Schambehaarung. Mäßig stark entwickelte Mammae. Eine vaginale Untersuchung war wegen des intakten Hymens und der Enge der Scheide nicht möglich. Bei rektaler Untersuchung ließ sich ein walnußgroßer anteflektierter Uterus durchtasten, jedoch konnten die Ovarien nicht palpiert werden.

Da die Untersuchung des Blutes keinerlei Anhaltspunkte für eine Thrombopenie gab, mußten wir eine juvenile Blutung auf Grund eines persistierenden Follikels (Gruppe 6 nach SCHRÖDER) annehmen. Von einer diagnostischen Abrasio sahen wir bei der Virgo intacta ab und versuchten die Durchführung einer Hormontherapie. Wir gaben Prähormon in Suppositorien, täglich 1—2 zu je 330 R.E. zehn Tage lang, insgesamt 4620 Ratteneinheiten[1]). Am dritten Tag nach Einsetzen der Therapie kam es zum Stillstand der Blutung. Wir haben trotzdem Prähormon für weitere acht Tage gegeben. 18 Tage nach Aufhören der starken Blutung erfolgte eine normale Periodenblutung von viertägiger Dauer. 14 Tage später trat eine geringe Blutung auf. Wiederum 14 Tage später normale Periode. Patientin hat von da ab normale Periodenblutungen zu verzeichnen gehabt.

Durch das prompte Sistieren der starken Blutung sind wir zu der Überzeugung gekommen, daß es sich um eine Cyst.-glanduläre Hyperplasie gehandelt hat, die allein durch die durchgeführte Hormontherapie zum Stillstand kam. Die am vierzehnten Tag nach Aufhören der starken Blutung auftretende geringe Blutung ist wohl als Zwischenblutung (Ovulationsblutung) zu bewerten.

Fall II. Ein 14jähriges Mädchen, welches vor sechs Monaten zum ersten Male menstruierte, litt bereits seit der 2. Periodenblutung an sehr starken Blutungen, die zumeist drei Wochen anhielten. Bei der Aufnahme blutete die Patientin schon wiederum drei Wochen lang. Das Kind fühlte sich sehr elend, klagte über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Sie war bisher mit Tropfen (Sekale) behandelt worden. Es handelte sich hier um ein hochaufgeschossenes, blasses Mädchen, von asthenischem Habitus, Brüste schwach ausgebildet. Scham- und Achselbehaarung dürftig. Eine vaginale Untersuchung war wegen erhaltenen Hymens und der Enge der Vagina nicht durchführbar. Rektal fühlte man eine etwas lange schmale Cervix und einen rechtwinklig anteflektierten, gut kastaniengroßen Uterus.

Da das Blutbild normal war, vor allen Dingen keine Thrompopenie nachgewiesen werden konnte, haben wir auch in diesem Falle unter Verzicht auf eine Ausschabung sofort mit der Praehormontherapie eingesetzt. Bereits am dritten Tage nach der durchgeführten Therapie sistierte die Blutung. Wir haben noch für weitere fünf Tage Praehormon gegeben. Patientin erhielt täglich 1—3 Zäpfchen Praehormon, insgesamt 16 Suppositorien Praehormon = insgesamt 5280 Ratteneinheiten.

Vom zehnten bis zwölften Tage zeigte sich nochmals eine ganz geringe Spur Blut, weshalb wir weiterhin für sechs Tage Praehormon in Form von Suppositorien gaben. Am 24. Tag nach dem Sistieren der starken Blutung erfolgte eine Blutung wie bei einer Periode. Wiederum zehn Tage später kam es zu einer fünftägigen Blutung, dann erfolgte fünf Wochen später eine so heftige Blutung, daß wir uns nunmehr

---

[1]) Für die liebenswürdige Überlassung der Präparate möchten wir auch an dieser Stelle der Promonta-G.m.b.H., Hamburg, unseren Dank aussprechen.

zu einer Ausschabung entschließen mußten. Der histologische Befund ergab eine zystisch-glanduläre Hyperplasie des Endometriums. Trotz der Ausschabung, nach der an sich schon häufig die Blutungen sistieren, haben wir nochmals für vier Tage Praehormon gegeben. Dann erfolgte vier Wochen später eine normale Periodenblutung.

Auch in diesem Falle konnten wir durch die Einleitung einer Hormonkur die lebensbedrohliche Blutung innerhalb von drei Tagen zum Stillstand bringen. Doch mußten wir die Therapie noch öfters anwenden, da die einmalige Behandlung keineswegs Rezidive verhindern kann. Auch SIEBKE berichtet über fünf Versager bei der alleinigen Behandlung mit Praehormon, sodaß die Abrasio oder die Transfusion von Schwangerenblut zu Hilfe genommen werden mußte. Auf jeden Fall gelingt es, mit der Zuführung von Praehormon, die Blutung prompt zum Sistieren zu bringen und damit den lebensbedrohlichen Zustand zu bessern, was allein schon als Erfolg zu buchen ist.

Fall III. Ein 19 Jahre altes Mädchen kam wegen starker Blutungen zur Aufnahme. Menarche mit 15 Jahren. Im ersten Jahr traten die Blutungen nur drei bis viermal auf und dauerten acht Tage lang. Im zweiten Jahr waren die Blutungen regelmäßig, aber alle 21 Tage. Im dritten Jahr setzten sie öfter für acht Wochen aus, um dann zum Teil acht und noch mehr Tage anzuhalten. Nunmehr kam sie mit einer Blutung, die bereits schon wiederum zehn Tage dauerte. Es handelte sich um ein Mädchen mit durchaus weiblichem Körperbau. Gut ausgebildete Brüste sowie normale Scham-Achselbehaarung. Der Uterus war derb, spitzwinklig anteflektiert, hühnereigroß. Das linke Ovar war walnußgroß und enthielt palpatorisch eine kirschgroße Cyste. Das rechte Ovar war pflaumengroß. Das Ausschabungsmaterial ergab das typische Bild der zyst.-gland. Hyperplasie des Endometriums. Patientin wurde daraufhin, da keine Blutung mehr auftrat, entlassen. Wegen erneuten Auftretens starker Blutungen Wiederaufnahme im Januar 1933. Bereits am Tage nach der Aufnahme hörte die Blutung auf, sodaß sie nach einigen Injektionen von Pituglandol 14 Tage später wieder entlassen werden konnte. Nunmehr erfolgte eine Aufnahme im November 1933, da sie seit Mitte September mit Ausnahme von 14 Tagen wieder ständig blutete. Von einer Therapie sahen wir vorerst ab, da die Blutung wiederum nach der Aufnahme stand. Im Dezember 1933 traten erneut sehr heftige Blutungen auf. Bei der bimanuellen Untersuchung fand man das rechte Ovarium in ein pflaumengroßes, zystisches Gebilde umgewandelt. Nunmehr führten wir eine Praehormontherapie durch. Insgesamt 16 800 R.E. Praehormon innerhalb von 17 Tagen. Bereits sechs Tage später stand die Blutung. Trotzdem aber traten bereits zehn Tage später wiederum ganz geringe Blutungen auf, sodaß sich in den nächsten 14 Tagen immer noch etwas Blut in den Vorlagen zeigte. Deswegen haben wir nochmals eine Abrasio vorgenommen. Sie ergab das typische Bild der zyst.-gland. Hyperplasie. Bis zum 20. Mai 1934 normale Periodenblutungen. Von da ab blutete Patientin wiederum sieben bis acht Wochen anhaltend stark, sodaß sie im Juli 1934 erneut zur Aufnahme kam. Auch diesmal wurde mit Praehormon behandelt.

Die Patientin erhielt täglich zweimal 1 ccm Praehormon intram. zunächst drei Tage, dann nach zweitägiger Pause die gleichen Dosen weitere zehn Tage hindurch und während der ersten fünf Behandlungstage zusätzlich dreimal 1 Suppos. Praehormon = insgesamt 3596 R.E. Jedoch war der Erfolg minimal, sodaß wir Mitte August eine Ausschabung vornehmen mußten, die das typische Bild der zyst.-gland. Hyperplasie ergab.

Wenn auch in diesem Falle der Erfolg zu wünschen übrig ließ, so muß doch hervorgehoben werden, daß es auch jetzt wieder gelang, den lebensbedrohlichen Zustand durch die Hormongaben bald zu bessern.

Fall IV. Eine 28jährige Frau, die vor fünf Jahren einmal geboren hatte, suchte im Laufe der beiden letzten Jahre mehrmals die Klinik auf wegen zu starker und zu häufiger Periodenblutung. Eine Ausschabung ergab eine normal aufgebaute Uterusschleimhaut. Sie wurde eine Zeit lang mit Sistomensin behandelt. Im Jahre 1934 kam Patientin wiederum zur Aufnahme wegen starker, anhaltender Blutungen, die bereits schon seit zwölf Tagen bestanden, nachdem vorher eine Amenorrhoe von zwei Monaten aufgetreten war. Für eine Schwangerschaft, bezw. eine Abortblutung fanden sich keinerlei Anhaltspunkte. Aschheim-Zondek'sche Untersuchungen auch schon vor Einsetzen der Blutungen stets negativ. Es bestand bei der Frau eine ausgesprochene sekundäre Sterilität. Bereits am zweiten Tage nach Einsetzen der Behandlung (Praehormon, täglich drei Suppositorien zu je 330 R.E., zusätzlich ab fünfter Behandlungstag je 1 ccm Praehormon vier Tage lang = insgesamt 9310 R.E.) sistierte die starke Blutung. Drei Tage später trat erneut eine geringe Blutung auf, die aber sofort auf Injektion von 1 ccm Praehormon zum Stehen kam. Die nächsten beiden Perioden verliefen völlig regelrecht. Eine weitere Beobachtung war bisher nicht möglich.

In diesem Falle führt die Hormontherapie zu einem beachtenswerten Erfolg.

Schlußbemerkungen.

1. Da wir bereits schon vor Einführung der hochwertigen Präparate (Progynon, Proluton, Praehormon) Hormontherapie getrieben hatten. und bisher über keinerlei greifbare Erfolge berichten konnten, haben wir die bisher in der Literatur vorliegenden Ergebnisse mit diesen neuen Präparaten zusammengetragen.
2. Wenn auch die eigenen praktisch durchgeführten Hormonbehandlungen an Zahl nicht groß sind, zeigen sie doch, daß es nunmehr möglich ist, auf Grund der neuen Dosierung eine Menstruation künstlich zu erzeugen.
3. Als weiterer Erfolg muß die Tatsache angesprochen werden, daß es gelingt, bei dem Krankheitsbild der zyst.-gland. Hyperplasie die Blutungen in wenigen Tagen zum Stillstand zu bringen. Dauererfolge haben wir bisher allerdings nicht erzielt.
4. Man wird auf Grund dieser Fälle ermutigt, in gleich gelagerten Fällen eine Hormontherapie zu versuchen, doch muß man vor der wahllosen Anwendung warnen. Die Feststellung der vorliegenden Funktionsstörung ist Aufgabe der Klinik. Die Durchführung der Therapie sollte auch vorerst noch der klinischen Kontrolle unterstehen. Doch besteht die berechtigte Hoffnung, daß die Hormontherapie in absehbarer Zeit auch in der Allgemeinpraxis in geeigneten Fällen durchgeführt werden kann.

Zum Schlusse danke ich Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. E. Kehrer bestens für die liebenswürdige Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. H. O. Neumann für die jederzeit bereitwillige und gütige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Literatur-Verzeichnis.

ADLER: Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Archiv für Gynäkologie 95 (1912).

ARON, MAX: L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines genitales. Contribution à l'étude histophysiologique de l'ovaire et du testicule. Berichte über ges. Gyn. u. Geb. 1934, XXV, S. 370 (F. Siegert).

ASCHHEIM: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. 1933.

BIEDL: Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Hypophysenanteile. Endokrinologie 3, S. 241 (1929).

BIEDL: Endokrinologie 2 (1928).

BRACHT: Therapie der Gegenwart 1933, S. 551.

BUSCHBECK: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1934, No. 11, S. 389.

BUTENANDT: Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Weidmannsche Buchhandlung, Berlin 1931.

CAPECCHI, A.: Kass. Oztetr., 1932, 41.

CLAUBERG: Die weiblichen Sexualhormone. Julius Spinger, 1933.

CLAUBERG: Medizinische Welt 1934, S. 289.

CLAUBERG: Zentralblatt für Gynäkologie 1933, S. 47.

CLAUBERG: Zentralblatt für Gynäkologie, No. 41, S. 2460 (1932).

CORNER: Americ. I. Physiol. 1928, No. 86.

CORNER: Berichte der ges. Gyn. u. Geb. 1929, No. 16, S. 205 (Flesch).

DAHLBERG: Klinische Wochenschrift 1930, II.

DAMM: Zentralblatt für Gynäkologie 58 (1934), S. 1682.

DÖMITZ: „Fortschritte der Medizin" 1932, No. 13.

FÖLLMER: Medizinische Welt 1933, No. 45.

FRÄNKEL: Physiologie der weiblichen Genitalorgane in Biologie und Pathologie des Weibes von Halban und Seitz 1 (1924).

HIRSCH-HOFFMANN: Zentralblatt für Gynäkologie 1931, No. 28.

HÜBSCHER: Zentralblatt für Gynäkologie 57, S. 2844.

KAUFMANN, E.: Medizinische Klinik 1932, S. 955—57.

KAUFMANN, E.: Klinische Wochenschrift 1933, No. 6, S. 217.

KAUFMANN, E.: Klinische Wochenschrift 1933, No. 40, S. 1557.

KAUFMANN, E. und L. PICKEL: Zentralblatt für Gynäkologie 1932, S. 1329—1333.

KNAB: Zentralblatt für Gynäkologie 1933, No. 17.

LOESER: Vortrag in der Ges. f. Gyn. und Geb., Berlin, 25. XI. 1932. Zeitschrift für Gynäkologie 104, S. 516.

LOESER: Vortrag in der Ges. f. Gyn. und Geb., Berlin, 3. II. 1933. Zeitschrift für Geb. und Gyn. 105, S. 502.

MAHNERT: Zentralblatt für Gynäkologie 1930, No. 46, 1928, No. 28.

MAHNERT und SIEGMUND: Monatsschrift für Geb. und Gyn. 84, 1930.
MEYER, ROBERT: Archiv für Gynäkologie 149, 1932.
MEYER, ROBERT: Berichte über die ges. Gyn. und Geb. 13, 1928.
MEYER, ROBERT: Zentralblatt für Gynäkologie 1932, No. 20.
NAUJOKS: Zeitschrift für Geb. u. Gyn. 1934, Bd. 109, H. 2, S. 135.
NEUMANN, H. O.: Morphologische Untersuchungsmethoden der Eierstöcke. Klinische Wochenschrift 1931, S. 2253.
PRATT: Endokrinologie 1932, No. 16.
SCHEIDT: Zentralblatt für Gynäkologie 1932, No. 43.
SCHOELLER: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1932, S. 1531.
SCHOELLER: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1931, S. 21.
SCHRÖDER, ROBERT: Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen. (Handbuch Veit-Stöckel I, 1928.)
SIEBKE, HARALD: Medizinische Klinik 1934, No. 5 und No. 12.
SIEBKE, HARALD: Zentralblatt für Gynäkologie 1929, Nr. 39; 1930, No. 26.
STOCKARD-PAPANICOLAON: Amer. journ. Anal. 22, 1917.
TIETZE: Archiv für Gynäkologie 1934, Bd. 155, H. 3, S. 35.
TIETZE: Zeitschrift für Gyn. u. Geb. 1934, Bd. 108, H. 1, S. 79.
WAGNER: Zentralblatt für Gynäkologie 1933, S. 1708.
WEISS: Zentralblatt für Gynäkologie 1932, No. 43.
WESTMANN: Über die hormonale Funktion des unbefruchteten Eies. Archiv für Gynäkologie 156, S. 550.
ZONDEK: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, Berlin 1931.

Lebenslauf.

Ich, *Georg Friedrich Gerhard Koch,* bin als Sohn des Rechtsanwalts *Adolf Koch* und seiner Ehefrau *Anna,* geb. Geppert, am 9. August 1906 in Marburg an der Lahn geboren. Zunächst besuchte ich die Marburger Vorschule, anschließend das Gymnasium Philippinum zu Marburg, wo ich Ostern 1927 das Abiturientenexamen bestand. Danach studierte ich Medizin, zunächst ein Semester in Marburg, die zwei folgenden in München, um dann nach drei weiteren Semestern in Marburg dort Ostern 1930 die ärztliche Vorprüfung zu bestehen. Es folgten ein klinisches Semester in Marburg, das nächste in Berlin, die folgenden vier wieder in Marburg. Am 26. Juli 1933 bestand ich an der Marburger Universität das Staatsexamen. Anschließend war ich sieben Monate an der Marburger Universitäts-Frauenklinik als Medizinalpraktikant tätig. Die restlichen fünf Monate der Medizinalpraktikantenzeit verbrachte ich an der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Solingen, wo ich seit 1. September 1934 eine Volontärassistentenstelle an der inneren Abteilung bekleide.

Meine Lehrer waren: Arndt, v. Auwers, Bauer, Boeminghaus, Eimer, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrand, Jakobshagen, E. Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschell, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Naujoks, H. O. Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.